



Home Search List

☐ Include

## MicroPatent® PatSearch FullText: Record 1 of 1

Search scope: US Granted US Applications EP-A EP-B WO JP ; Full patent spec.

Years: 1990-2002

Text: Patent/Publication No.: JP05229961

[no drawing available]

Order This Patent

Family Lookup

Citation Indicators

Legal Status

[Go to first matching text](#)

JP05229961 A

SPHERICAL PARTICLE, ITS PRODUCTION AND MEDICINE USING THE SAME  
FREUNT IND CO LTD

Inventor(s):AKE NAGAYOSHI ;MIKAMI TOSHIO

Application No. 03121686 JP03121686 JP, Filed 19910528,A1 Published 19930907

Abstract: PURPOSE: To produce spherical particles useful as an excipient for medicines and foods.

CONSTITUTION: Mixed powder of a water-soluble substance and a water-insoluble substance both acceptable as an additive for medicines and foods is fed to a centrifugal fluidized granulator and the mixed powder is sprayed with a liquid consisting essentially of water until the liquid content of the mixed powder reaches a plasticity limit of 95-110% while rotating a rotary disc of the centrifugal fluidized granulator and then dried.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&amp;Japio

Int'l Class: A61K04712; A61K00914 A61K04738 B01J00214 B01J00228

Patents Citing This One (1):

→ US6171619B1 20010109 Freund Industrial Co., Ltd.

Spherical granule, process for producing the same, and spherical granule preparations using the same



Home Search List

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-229961

(43)公開日 平成5年(1993)9月7日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/12	B	7433-4C		
9/14	K	7329-4C		
47/38	B	7433-4C		
B 0 1 J 2/14		2102-4G		
2/28		2102-4G		

審査請求 未請求 請求項の数7(全 4 頁)

(21)出願番号 特願平3-121686

(22)出願日 平成3年(1991)5月28日

(71)出願人 000112912

フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(72)発明者 明 長良

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(72)発明者 三上 利夫

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(74)代理人 弁理士 筒井 大和 (外1名)

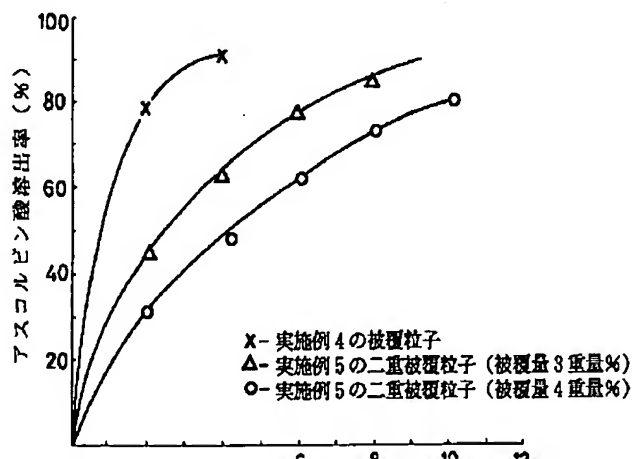
(54)【発明の名称】 球形粒子、その製造方法およびそれを用いた医薬品

(57)【要約】

【目的】 医薬品や食品の賦形剤として有用な球形粒子およびその製造方法を提供する。

【構成】 共に医薬品または食品の添加物として許容しうる水溶性物質と水不溶性物質との混合粉末を遠心流動造粒装置に仕込み、前記遠心流動造粒装置の回転円盤を回転させつつ、前記混合粉末に水を主成分とする液体を、該混合粉末の液体含有量が可塑限界の95～110%となるまで噴霧した後、乾燥する。

図 1



(2)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 共に医薬品または食品の添加物として許容しうる水溶性物質と水不溶性物質との混合物からなる直径0.1～1mmの球形粒子。

【請求項2】 水溶性物質が乳糖であることを特徴とする請求項1記載の球形粒子。

【請求項3】 水不溶性物質がセルロースであることを特徴とする請求項1または2記載の球形粒子。

【請求項4】 共に医薬品または食品の添加物として許容しうる水溶性物質と水不溶性物質との混合粉末を遠心流動造粒装置に仕込み、前記遠心流動造粒装置の回転円盤を回転させつつ、前記混合粉末に水を主成分とする液体を、該混合粉末の液体含有量が可塑限界の95～110%となるまで噴霧した後、乾燥することを特徴とする球形粒子の製造方法。

【請求項5】 水溶性物質が乳糖であることを特徴とする請求項4記載の球形粒子の製造方法。

【請求項6】 水不溶性物質がセルロースであることを特徴とする請求項4または5記載の球形粒子の製造方法。

【請求項7】 請求項1、2または3記載の球形粒子の表面に薬剤層および溶出制御層をコーティングしてなることを特徴とする医薬品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬品や食品の賦形剤として有用な球形粒子に関し、詳しくは、共に医薬品や食品の添加物として許容しうる水溶性物質と水不溶性物質との混合物からなる球形粒子ならびにその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、医薬品における溶出制御技術（徐放化、腸溶化など）の進歩は目覚ましいが、その一つの手法として、粒度の揃った球形粒子の表面に薬剤層と溶出制御層とをコーティングし、必要に応じてかかるコーティング粒子の何種類かを同一カプセル中に収容する方法が広く実用化されている。

【0003】この方法に用いられる球形粒子は、通常、蔗糖または蔗糖と澱粉との混合物を球形に造粒したものであって、その造粒方法は、遠心流動造粒装置に蔗糖結晶の核を仕込み、蔗糖の水溶液（または蔗糖と澱粉との混合水溶液）を結合剤として噴霧しつつ、蔗糖（または蔗糖と澱粉）の微粉末を撒布して核の上にコーティングし、球形に造粒するものである。

## 【0004】

リングする際に水系の液を用いると、粒子どうしが凝集したり、造粒装置の器壁に付着したりすることがある。

【0006】（ロ）この方法で製した医薬品を服用すると、水の浸透によって蔗糖が溶出して保形性が悪くなり、徐放性能が維持できなくなることがある。

【0007】（ハ）蔗糖の有するカロリーが糖尿病患者にとって不都合であるとして問題視されることがある。

【0008】（ニ）造粒に際して蔗糖結晶の核を用いなければならないので、直径0.25mm以下の微細な球形粒子を得ることが極めて困難である。

【0009】一方、これらの欠点を改良するため、結晶セルロースを単独で球形粒子としたものを前記用途に用いることが提案されている（「第7回 製剤と粒子設計 シンポジウム講演要旨集（1990年10月24日・25日）」P89）。

【0010】ところが、この結晶セルロースからなる球形粒子は、蔗糖（または蔗糖と澱粉との混合物）からなる球形粒子の前述した欠点を解消するものではあったが、その反面、水に対して不溶性であるために崩壊に長時間を要し、溶出制御層が不適当であると、薬剤の完全溶出を期せないことがあったり、球形粒子が消化されずにそのまま排泄され、患者に薬効についての疑念を持たれることがあったりするなど、新たな問題点が生じた。

【0011】そこで本発明の目的は、前記蔗糖（または蔗糖と澱粉との混合物）や結晶セルロースからなる球形粒子の欠点を解消した新規な球形粒子ならびにその製造技術を提供することにある。

## 【0012】

【課題を解決するための手段】本発明の球形粒子は、共に医薬品または食品の添加物として許容しうる水溶性物質と水不溶性物質との混合物からなる直径0.1～1mm、好ましくは直径0.1～0.5mmの球形粒子である。

【0013】本発明の球形粒子は、上記水溶性物質や水不溶性物質の種類ならびにそれらの混合比を変えることにより、所望の崩壊時間を得ることができる。また、水溶性物質や水不溶性物質の種類を適宜選択することにより、蔗糖（または蔗糖と澱粉との混合物）や結晶セルロースからなる従来の球形粒子の前述した欠点をすべて解消することができる。特に、このような物質の組合わせとして、乳糖と結晶セルロースとの組合せが好適であることが本発明者らによって見いだされた。

【0014】なお、乳糖と結晶セルロースとからなる球形粒子は、押出し造粒装置を用いて得られた円柱粒子を、表面に凹凸のある回転皿（商品名＝マルメライザー）を用いて整粒する方法によっても得られるが、この

(3)

剤は、通常カプセルに充填される、②中心粒子の径が小さいほど、中心粒子に対する主薬の比率を大きくすることができる、③粒子の径が小さいほど、すなわち粒子数が多いほどコーティングのばらつきの影響を低減することができる、などの理由により、粒子の径は小さいほど好ましく、またコーティングを均一に行うためには球形であることが必要なためである。

【0017】ところで、本発明の球形粒子を製造しようとする場合、従来の蔗糖（または蔗糖と澱粉との混合物）からなる球形粒子の造粒方法を適用することは極めて困難であることが本発明者らによって明らかとなった。

【0018】これは、核として用いられた蔗糖の結晶に代わるべき良好な結晶形を有する適当な水溶性物質または水不溶性物質が無いからである。たとえば本発明の球形粒子に用いて好適な乳糖やセルロースは、共に針状もしくは繊維状の粒子であるため、球形粒子の核として用いるには不適當である。また、乳糖の水溶液は、結合剤として用いるほど高濃度、高粘度の水溶液とはならない。

【0019】そこで、本発明者らは、本発明球形粒子の製造方法について鋭意研究を重ね、新規、かつ有用な製造方法を見出すに至った。

【0020】すなわち、本発明による球形粒子の製造方法は、遠心流動造粒装置に前記水溶性物質と水不溶性物質との混合粉末を仕込み、この造粒装置の回転円盤を回転させつつ、前記混合粉末にその液体含有量が可塑限界の95～110%となるまで水または水を主成分とする液体を噴霧した後、乾燥させるものである。

【0021】本発明の製造方法に用いる遠心流動造粒装置は、円筒形の缶体の底部に平滑な表面を有する回転円盤を備え、この回転円盤の縁と缶体との隙間から空気を送って粉粒体の落下を防止すると共に、粉粒体の流動化、混合および乾燥を行うもので、回転円盤の上方に噴霧器が設置してある。この種の遠心流動造粒装置の代表的な機種としては、市販の「CFグラニュレータ」（フロイント産業株式会社製）が挙げられる。

【0022】上記遠心流動造粒装置に水溶性物質と水不溶性物質との混合粉末を仕込む際は、両物質を別々に投入して装置内で混合しても、また何回かに分けて仕込んでも差支えないが、あらかじめ混合した粉末を一度に投入するのが便利である。また、この混合粉末を予め湿潤させておくと、飛散し難くなるので操業し易い。

【0023】次に、回転円盤を回転させつつ、混合粉末に水または水を主成分とする液体を噴霧する。このときの円盤の回転数は装置の大きさにより異なるが、90～300rpmとするのが普通である。噴霧する液体は、水単独でもよいが、粘着を避けるために水とエタノールとの混合溶剤などを用いてもよい。水／エタノールの混合溶剤を用いる場合、その混合比は4／6程度までがよ

い。

【0024】液体の噴霧量は、最終的に混合粉末の液体含有量が可塑限界の95～110%となるようにすることが必要で、この範囲外では良好な球形粒子を得ることはできない。なお、従来、この液体含有量は可塑限界の55～65%が最適とされており（船越、「薬剤の圧縮成形と造粒」昭和51年8月4日、国立国会図書館受入の学位論文P125～131参照）、本発明における混合粉末の液体含有量は、かかる常識的な知見に反するものである。

【0025】また、球形粒子の粒度の調節は、前記液体の噴霧量を変えることにより行う。すなわち、粒径の大きな粒子を得るには噴霧量を多く、小さな粒子を得るには少なくする。なお、乾燥は流動乾燥、棚段乾燥など、任意の方法が用いられる。

【0026】上記した本発明の製造方法により、従来の蔗糖からなる球形粒子ではほとんど不可能とされていた直径0.25mm以下の球形粒子の造粒が可能となり、溶出制御製剤への利用価値がさらに増大した。すなわち、本発明の球形粒子は、その表面に薬剤層、溶出制御層を順次コーティングするか、薬剤と溶出制御剤とを混合した層をコーティングするなどの方法により、徐放性医薬、腸溶性医薬などの溶出制御医薬を得るのに利用することができる。この用途において、本発明の球形粒子は良好な真球度を有し、従来の蔗糖からなる球形粒子の欠点を解消した。また、本発明の製造方法によれば、従来よりも粒度の小さな球形粒子が容易に得られる利点があり、さらに崩壊性、溶解性などを任意に調節することができる。

【0027】なお、本発明の球形粒子には、薬効を有する物質、呈味料、着色剤などを添加してもよい。

【0028】

【実施例1】日本薬局方粉末乳糖1750gと日本薬局方結晶セルロース750gとの混合物を練合機に仕込み、水800gを加えて20分間練合した。練合後、4mmφスクリーンを付したパワーミルを用いてほぐし、湿潤した混合粉末を得た。この混合粉末1500gを遠心流動造粒装置（フロイント産業株式会社製、CF-360型）に仕込んで200rpmで回転し、水225mlを30ml／分の速度で噴霧した。このものは、混合粉末の可塑限界の105%の水分を保有している。これを流動乾燥して球形粒子を得た。この球形粒子の粒度を測定したところ、95%の粒子が250～425μmの範囲に入っていた。

【0029】

【実施例2】日本薬局方粉末乳糖500gと日本薬局方日局結晶セルロース500gとを遠心流動造粒装置（フロイント産業株式会社製、CF-360型）に仕込み、220rpmで回転した。エタノール含有量25重量%の含水エタノール910mlを30ml／分の速度で噴霧し

(4)

た。このものは可塑限界の97.8%の液を含有している。これを流動乾燥して球形粒子を得た。この球形粒子の粒度を測定したところ、80%の粒子が150~250 $\mu$ mの範囲に入っていた。

【0030】

【実施例3】日本薬局方乳糖7kgと日本薬局方結晶セルロース3kgとを高速攪拌機（Zanchetta社製、ROTO-P）に仕込み、水1.8kgを加え、アジテータ150rpm、チョッパ1000rpmの条件で5分間攪拌してやや湿潤した混合粉末を得た。この混合粉末を遠心流動造粒装置（フロイント産業株式会社製、CF-1000型）に仕込み、120rpmで回転した。水3.75kgを200ml/分の速度で噴霧し、混合粉末の可塑限界の107%の粒子を得た。これを流動乾燥し、粒度を測定したところ、83%の粒子が500~1000 $\mu$ mの間に入る球形粒子を得た。

【0031】

【実施例4】実施例3で得た球径粒子を篩別して500~700 $\mu$ mの粒子を採取した。その500gを遠心流動造粒装置（フロイント産業株式会社製、CF-360型）に仕込み、これを核として日本薬局方アスコルビン酸100g、乳糖300gおよびコーンスターチ100gの混合粉末を散布しつつ、エチルセルロースとセラックの混合物（重量比1:1）の20重量%エタノール溶液をバインダーとして噴霧し、被覆粒子を得た。

【0032】この被覆粒子のアスコルビン酸溶出率を図1に示す。同図に示すように、この被覆粒子は、それ自

体エチルセルロースとセラックのマトリックスによる徐放性を示したが、やや溶出速度が大きかった。なお、溶出試験は自動溶出試験器（日本分光工業株式会社製、DT-600型）を用い、100回転、パドル法によった。

【0033】

【実施例5】実施例4で得た被覆粒子に、引き続き遠心流動造粒装置（CF-360型）中でエチルセルロースとセラックの混合物（重量比1:1）の2.5重量%エタノール溶液を噴霧して被覆層を形成し、二重被覆粒子を得た。この二重被覆粒子の断面構造を図2に示す。また、被覆量3重量%および4重量%の二種の二重被覆粒子のアスコルビン酸溶出率を図1に示す。

【0034】

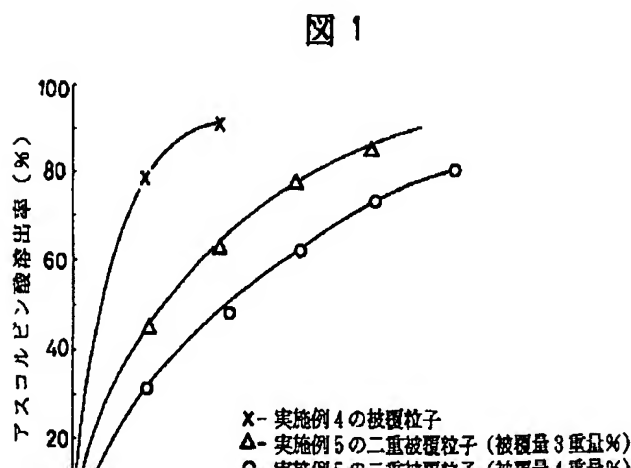
【発明の効果】共に医薬品または食品の添加物として許容しうる水溶性物質と水不溶性物質との混合粉末を遠心流動造粒装置に仕込み、前記遠心流動造粒装置の回転円盤を回転させつつ、前記混合粉末に水を主成分とする液体を、該混合粉末の液体含有量が可塑限界の95~110%となるまで噴霧した後、乾燥することにより、医薬品や食品の賦形剤として有用な球形粒子を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の被覆粒子のアスコルビン酸溶出率を示すグラフ図である。

【図2】本発明の被覆粒子の断面図である。

【図1】



【図2】

